Prix Golley
1905 (1)

Prix Gobley

Dérivés d'hydrogénation du Thymol

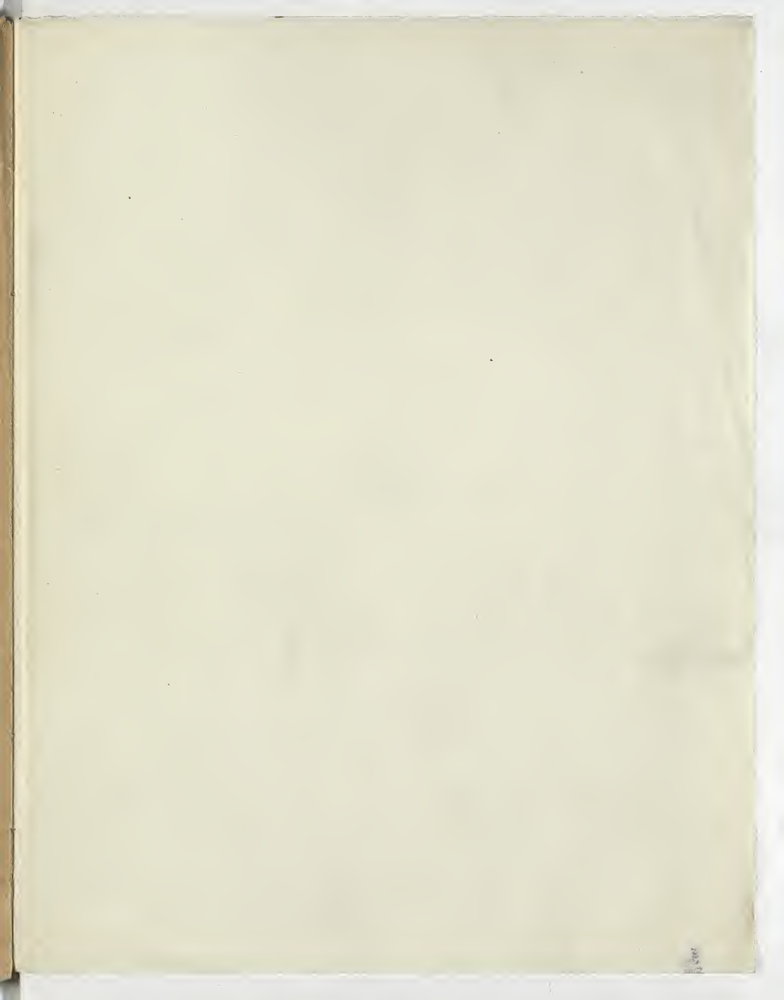
Contribution à l'étude des Menthols

par

M. Léon Brunel



1905



Prix Gobley
1905 (1)

DÉRIVÉS D'HYDROGÉNATION DU THYMOL.
CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES MENTHOLS.

par

M. LÉON BRUNEL

Mémoire présenté

A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Pour le Concours du

PRIX GOBLEY (1905)

-INTRODUCTION-

EXPOSÉ THÉORIQUE- LEs menthols sont des alcools secondaires dérivés des parahexahydrocymènes. On les divise en deux groupes distincts suivant que, sur la chaîne hexagonale, l'oxhydrile alcoolique est porté par le carbone voisin de celui auquel est attaché le radical méthyle, ou est fixé à l'atome de carbone voisin de celui portant le reste isopropyle.

Le premier groupe est celui des carvomenthols. Le deuxième groupe est celui des menthols proprement dits; ces derniers alcools sont surtout caractérisés par leur odeur spéciale de menthe.

Les hexahydrothymols qui feront l'objet de cette étude se rattachent aux menthols proprement dits.

Le théorie permet de prévoir l'existence de plusieurs menthols isomères.

Si l'on considère en effet la figure stéréochimique des carbures résultant de l'hydrogénation du cymène, on voit qu'il peut exister deux carbures stéréo-isomères, cis et cis trans.

NOTE- D'autres alcools peuvent être dérivés des hexahydrocymènes mais, ne rentrent pas dans le groupe des menthols.

H-C-CH^3
H^2C CH^2
H^2C CH^2
H-C-C^3H^7

cis-parahexahydrocymène

H-C-CH^3
H^2C CH^2
H^2C CH^2
C^3H^7-C-H

trans-parahexahydrocymène

Si, dans ces carbures, on remplace ensuite un atome d'hydrogène en 3 par un oxhydrile celui-ci pourra prendre de même les deux positions cis, et cis trans; chaque parahexahydrocymène donnera ainsi deux stéréo-isomères, soit au total quatre menthols différents.

H-C-CH^3
H^2C CH^2
H^2C OH-C-H
H-C-C^3H^7

H-C-CH^3
H^2C CH^2
H^2C H-C-OH
H-C-C^3H^7

menthols dérivés du cis parahexahydrocymène

H-C-CH^3
H^2C CH^2
H^2C OH-C-H
C^3H^7-C-H

C-CH^3
H^2C CH^2
H^2C H-C-OH
C^3H^7-C-H

menthols dérivés du trans parahexahydrocymène.

De plus ces quatre menthols possèdent trois carbones asymétriques, ce sont donc des racémiques, dédoublables chacun en deux inverses optiques.

En résumé avec les considérations précédentes on peut concevoir l'existence de quatre menthols racémiques et de huit menthols actifs sur la lumière polarisée.

Par oxydation ces alcools donneront des menthones. Les deux menthols racémiques dérivés d'un parahexahydrocymène formeront un seul menthone, soit deux menthones racémiques dédoublables chacun en deux composés à pouvoir rotatoire égal et de signe contraire, ce qui fait quatre menthones actifs.

Tel est l'ensemble des faits prévus par la théorie.

Avant d'exposer les résultats auxquels je suis arrivé, je rappellerai brièvement les travaux publiés sur la question.

HISTORIQUE- Le prémier terme connu le menthol droit a été isolé dans l'essence de menthe en 1832 par Dumas.[1] Ce savant détermina la formule et la grandeur moléculaire du menthol.

Blanchet et Sell confirmèrent peu après les résultats obtenus par Dumas.[2]

En 1839 Walter rerpit l'étude de ce composé dans le but de fixer sa fonction chimique;[3] En faisant agir l'anhydride phosphorique sur le menthol, il obtint le menthène; il étudia aussi l'action de l'acide sulfurique et de l'acide azotique sur le même alcool.

---

(1) -Ann. de Chim. et de Phys. T. 50. p. 232.
(2) -Ann. der chem. und pharm. T. 6 p. 293.
(3) -Ann. Chim. et Pys. 2è série T. 72 p. 83.

De ses expériences il conclut que le menthol devait être rangé à côté du camphre.

L'étude du menthol naturel fut poursuivie en 1861-1863 par Oppenheim qui en prépara plusieurs éthers: Acétate, butyrate, chlorure, bromure, iodure; il ne put tirer l'oxydation du menthol aucun produit défini. Cet auteur rangea le menthol dans la classe des alcools.[1]

En 1869 M. Berthelot étudia l'action de l'acide iodhydrique sur le menthol; il obtint ainsi de l'hydrure d'amylène, de l'hydrure de décylène et l'hydrure de terpilène.[2]

En 1881 un chimiste japonais, M. Moriya, reprenant l'étude de l'oxydation du menthol prépara le menthone.[3] Des expériences de M. Moriya, M. Atkinson tira la conclusion que le menthol devait être un alcool secondaire.

En 1886 M. Arth étudia l'action de certains agents d'oxydation sur le menthol et prépara en outre quelques nouveaux éthers de cet alcool.[4]

Depuis cette époque les travaux sur le menthol, ses isomères et leurs dérivés se sont multipliés.

A peu près en même temps MM. Zünger et Klages d'une part, MM. Beckmann et Eickelberg d'autre part ont montré les relations étroites qui unissaient le menthol au thymol.

---

(1) -C.R. Ac.Sc. T.53 p. 379. et T. 57 p. 360.
(2) -Ann. Chi. Phys. 4è série T. 20 p. 254.
(3) -Journ. Of The Chem. Soc. Mars 1881 p. 77.
(4) -Ann Chim. Phys. 6è série T. 7 p. 433.

Les premiers ont en effet préparé par l'action du perchlorure de phosphore sur le menthone un dichlorohexahydrocymène qui, traité par la quinoléine perd une molécule d'acide chlorhydrique donne un composé monochloré $C^{10}H^{17}Cl$, qui par action successive du brome et de la quinoléine donne un dihydrochlorocymène, $C^{10}H^{15}Cl$, puis un cymène monochloré $C^{10}H^{13}Cl$, identique à celui que fournit le thymol par éthérification au perchlorure de phosphore.(1)

MM. Beckmann et Eickelberg en faisant agir le brome sur le menthone ont obtenu un menthone bibromé, fournissant le thymol par action de la quinoléine.(2)

M. Beckmann a isomérisé le menthone naturel, en mettant en contact l'oxime de ce corps avec l'acide sulfurique.(3) Le nouveau menthone doué d'un pouvoir rotatoire en sens contraire, n'est pas l'inverse optique du premier; par hydrogénation, outre le menthol naturel, il fournit un isomenthol fusible à 81°

MM. Urban et Kreemers par réduction du nitrosomenthène au moyen d'acide acétique et de poudre de zinc, ont obtenu un menthone inactif dont l'oxime fond à 82°;(4) par hydrogénation au

(1) -Ber. D. Chem. Ges. T. 29 p. 314.
(2) - d° d° d° T. 29 p. 418.
(3) -Journ. Pr. Chem. 2è série T. 55 p. 27.
(4) -Am. Chem. Journ. T. 16 p. 399.

sodium, ce menthone, , donne un menthol cristallisé fusible à 31°.

Par hydratation du menthène M. Baeyer a préparé un menthol tertiaire liquide, ne rentrant pas dans le groupe des menthols proprement dits.[1]

Par réduction du Diosphénol composé extrait de l'essende de feuilles de Buchu, MM. Kondakow et Bachtschiew ont obtenu un menthol liquide bouillant à 215° 216° dépourvu de pouvoir rotatoire.[2]

Récemment M. Leser a préparé le menthone actif à partir de la méthylacétylcyclohexanone active sur laquelle il a fait réagir l'iodure d'isopropyle, en présence d'alcool méthylique potassé.[3]

Enfin MM. Beckmann et Pleissner ont préparé par hydrogénation indirecte du Pulégone, un menthone,[4] dont l'étude vient d'être reprise par M. Martine.[5]

Depuis que j'ai publié mes premiers résultats sur l'hydrogénation du thymol M. Haller a préparé, en partant de la méthylcyclohexanone et de la pulégone, du menthone, du menthol et de l'isomenthol de Beckmann.[6]

Les résultats que j'ai obtenus avec les dérivés hexahydrogénés du thymol seront exposés de la façon suivante:

---

(1)-Ber. D. Chem. Ges. T. 26 p.2260.
(2)-Journ. Pr. Chem. 2è série T. 63 p. 61.
(3)-C.R. Ac. Sc. T. 134 p. 1115.
(4)-Ann. Der. Chem. T. 262 p. 21.
(5)-Ann. Chim. Phys. 8è série T. 3 p. 49.
(6)-C.R. Ac. Sc. T. 140 p. 127.

Chapitre 1 - Préparation et propriétés des thymomenthols-

Chapitre 2- Action des acides sur les thymomenthols-

Chapitre 3- Oxydation des thymomenthols. Thymomenthone et dérivés-

Chapitre 4- Passage des thymomenthols au thymol-

Chapitre 5- Conclusions-

§§

§§ §§

§§

CHAPITRE -1-

-PRÉPARATION DES THYMOMENTHOLS-

Je me suis servi pour l'hydrogénation du thymol de la méthode catalytique au nickel découverte par MM. Sabatier et Senderens; Cette méthode est d'ailleurs applicable à de nombreux corps aromatiques, notamment aux phénols.

Simple dans sa conception ce procédé d'hydrogénation est assez délicat dans son application, ce n'est qu'après de nombreux tâtonnements que je suis arrivé à me le rendre familier. Je crois utile de décrire avec détails le mode opératoire que j'ai employé. La méthode est exactement celle indiquée par MM. Sabatier et Senderens le détail seul de l'appareil varie.

Description de l'appareil d'hydrogénation- L'appareil se compose d'un tube de verre mince, de 55 à 60 c/m. de longueur, de 25 à 30 m/m de diamètre, étiré à l'une de ses extrémités en un tube de 20 c/m de longueur de 5 à 6 m/m de diamètre destiné à former réfrigérant; Le tube est fermé à son autre extrémité par un bouchon de caoutchouc percé de trois trous, donnant passage, le premier au tube d'arrivée de l'hydrogène, le second à un thermomètre, le troisième à une ampoule à robinet à tube coudé. On garnit l'appareil de ponce recouverte d'oxyde vert de nickel, en ayant soin de noyer dans cette ponce le réservoir du thermomètre.

La ponce nickelée est obtenue en faisant une bouillie d'oxyde de nickel vert pur, y incorporant de la ponce calcinée, et desséchant à l'étuve. On a soin de remuer souvent au début de la dessiccation pour assurer l'adhérence de l'oxyde à la ponce.

Autour du tube est enroulée une spirale de ferro-nickel ayant environ un millimètre de diamètre à spire distantes de 1 m/m à 1 m/m 1/2; Ce dispositif est destiné au chauffage électrique du tube. Ce dernier étant ainsi disposé est enveloppé de laine de scorie fortement tassée et maintenue au moyen de toile d'amiante. On fixe le tube au moyen de supports en inclinant légèrement la partie étirée en bas,de façon à permettre le facile écoulement des liquides. Le contenu du tube est alors prêt à être réduit.

L'hydrogène qui le traversera est fourni par un appareil Deville et se purifie dans une série de barbotteurs renfermant des solutions de potasse, de permanganate de potassium acide, de permanganate de potassium alcalin, de bichromate acide de potassium; Il se dessèche ensuite sur de la potasse fondue; Au sortir de ces divers appareils de purification l'hydrogène passe dans le tube à ponce nickelée.

Toutes choses étant ainsi disposées, on fait passer l'hydrogène; lorsque l'air est expulsé de l'appareil, on ferme le circuit électrique sur le ferro-nickel, puis au moyen d'un rhéostat intercalé dans le circuit, on règle la tempé-

rature aux environs de 270° 280°. L'activité hydrogénante du tube est moindre lorsqu'on dépasse notablement cette température pour la réduction de l'oxyde de nickel. Pendant cette période l'hydrpgène peut passer assez vite.

Après quelques heures quand il ne se condense plus d'eau à l'extrémité étirée du tube, la réduction est terminée, le contenu du tube doit alors avoir une couleur noire uniforme.

HYDROGENATION DU THYMOL. PRÉLIMINAIRES- MM. Sabatier et Senderens ont montre que, lorsqu'on élève la température au dessus de 150° dans le tube où se fait l'hydrogénation catalytique, des actions secondaires pouvaient prendre naissance.

Dans le cas des alcools primaires et secondaires par exemple, au dessus de 200°, il y a dédoublement de ceux-ci en aldéhydes ou cétones et hydrogène.

Dans le cas qui vient de nous occuper ces actions secondaires sont précisèment très marquées et semblables à celles qu'ont obtenu MM. Sabatier et Senderens avec le plus simple des alcools hexahydroaromatiques, le cyclohexanol. Ils ont vu en effet qu'au dessus de 200° le cyclohexanol se dédoublait, même en présence d'un grand excès d'hydrogène, en cyclohexanone et hydrogène.

Par hydrogénation du thymol à température convenable,c'est à dire en ne dépassant pas 160°, il se forme un alcool secondaire, l'hexahydrothymol, avec des traces seulement de l'acétone correspondant.

A 190° 200° le même hexahydrothymol se forme, mais l'action

secondaire réalisant le dédoublement en acétone et hydrogène devient très marquée et la majeure partie de l'alcool formé est ainsi dédoublée. Il y a plus, l'acétone hydroaromatique est à son tour hydrogéné et donne un deuxième hexahydrothymol, qui est un stéréo-isomère de celui d'abord obtenu.

Nous examinerons en détail la préparation de ces deux alcools que nous désignerons sous le nom de thymomenthols. Pour les différencier le premier sera l' α thymomenthol, le second le β thymomenthol.

α THYMOMENTHOL -

PRÉPARATION- Pour préparer l' α thymomenthol au moyen de l'appareil d'hydrogénation catalytique au nickel, on règle avec le rhéostat intercalé dans le circuit, la température de la masse hydrogénante, de façon à ne pas dépasser 160°. Le thymol est introduit dans le tube de réduction au moyen de l'ampoule à robinet. On le maintient liquide en le dissolvant dans l'hexahydrothymol brut provenant d'opérations antérieures; Au début de mes expériences je dissolvais le thymol dans du cyclohexane, facilement séparable ensuite du thymomenthol résultant.

On assure la constance de la hauteur du niveau dans l'ampoule par un dispositif convenable, par exemple au moyen d'un flacon de Mariotte. De la sorte, la vitesse d'écoulement est toujours la même; On règle celle-ci de façon à laisser écouler 5 à 6 grammes de thymol à l'heure, l'hydrogène

passant à la vitesse de 140 à 150 c/c à la minute.

En opérant ainsi on obtient de l' α thymomenthol ne renfermant que des traces de thymol et de thymomenthone avec un peu d'eau et d'hexahydrocymène provenant du dédoublement de l'alcool en eau et menthène et hydrogénation ultérieure de celui-ci.

Le tube hydrogénant peut servir très longtemps, à condition qu'on évite soigneusement les rentrées d'oxygène; pour cela lorsque l'appareil n'est pas en service, il doit être maintenu sous pression d'hydrogène. Il résulte de mes observations sur les nombreux appareils que j'ai montés, que l'action hydrogénante maxima n'est pas celle du début, mais qu'elle se produit après quelque temps. Ceci est d'ailleurs assez vraisemblable, les hydrures de nickel instables qui se forment et se réduisent à chaque instant, ayant pour effet d'amener le nickel à un état de porosité très grand.

Mais, si l'action hydrogénante n'est pas maxima au début, l'action catalytique secondaire réalisant la déshydratation du thymomenthol formé est très intense; elle s'atténue d'ailleurs avec le temps, très rapidement.

Quoi qu'il en soit, après une certaine persistance de l'action hydrogénante maxima, le pouvoir catalytique décroît avec une extrême lenteur. Après 400 heures, certains tubes ayant servi à l'hydrogénation du thymol, possédaient une action hydrogénante sensiblement égale à celle du commencement.

L' α thymomenthol ainsi préparé est purifié par distilla-

tion; On recueille ce qui passe à 215° 216°. Le rendement est supérieur à 90 % .

PROPRIÉTÉS- L'α thymomenthol est un liquide sirupeux, incolore, présentant une forte odeur de menthe. Sa densité est de 0,913 à 0°.

Il bout à 215° 215°5 sous la pression normale sans altération. Il est insoluble dans l'eau, il se dissout en toutes proportions dans l'alcool, l'éther, l'acide acétique, etc..

Il se volatilise très rapidement à l'air dès la température ordinaire sans abandonner de cristaux.

L'analyse lui assigne la formule $C^{10}H^{20}O$. Voici les résultats trouvés:

	Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{20}O$
C %	76,74	76,92
H %	12,89	12,82

RÉACTIONS- L'α thymomenthol fournit des réactions semblables à celles du menthol naturel.

Additionné de sodium, il ne réagit pas à la température ordinaire; l'action ne commence qu'aux environs de 50° et, à cette température, elle est encore extrêmement lente; au dessus de 100° l'attaque se fait avec une extrême rapidité, mais n'est jamais totale. Par refroidissement le menthol sodé se prend en une masse cristalline, incolore, renfermant un excès de thymomenthol.

Il ne donne aucune coloration avec le perchlorure de fer

En présence des alcalis il ne réagit pas sur l'iode en solution dans l'iodure de potassium. Il ne réduit pas le permanganate de potassium à froid dans un contact de quelques instants. Oxydé par l'acide chromique il fournit l'acétone correspondant au menthone ou thymomenthone.

Traité par les agents de déshydratation: Anhydride phosphorique, sulfate acide de potassium, l' α thymomenthol fournit un carbure isomère du menthène auquel nous donnerons le mot de thymomenthène.

- THYMOMENTHÈNE $C^{10}H^{18}$ -

Pour préparer le thymomenthène, on additionne le thymomenthol d'anhydride phosphorique en excès, puis on distille doucement. On répête une seconde fois le traitement à l'anhydride phosphorique sur le liquide qui a passé. Après une dernière distillation, la presque totalité du composé qui distille à 167° 168° constitue le thymomenthène pur.

Le thymomenthène est un liquide mobile, incolore, d'odeur agréable différente de celle de la menthe. Ses propriétés sont très voisines de celles du menthène formé en partant du menthol naturel. Le thymomenthène en effet a une densité de 0,823 à 0°, et bout à 167° 168°, alors que le menthène a une densité de 0,8226 à 0° et bout à 167°,4.

Son analyse donne des résultats concordant avec la formule $C^{10}H^{18}$:

Voici les résultats trouvés, en centièmes:

	Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{18}$
C %	86,85	87
H %	13,22	13

Le thymomenthène diffère cependant du menthène par son absence d'action sur la lumière polarisée; il est peut-être identique avec le tétrahydrocymène préparé par MM. Bouchardat et Lafont en partant de la terpine[1].

β - THYMOMENTHOL $C^{10}H^{19}-OH$

Préparation - Ainsi que je l'ai indiqué au début de ce chapitre, pour obtenir le β thymomenthol par la méthode catalytique au nickel, il faut opérer l'hydrogénation du thymol aux environs de 200°. Je rappelle qu'il se forme d'abord de l'α thymomenthol, puis, par une action secondaire, du thymomenthone, qui hydrogéné en partie donne le β thymomenthol. L'opération est conduite comme pour la préparation de l'α thymomenthol.

Le liquide que l'on recueille est formé, ainsi qu'il résulte des explications précédentes d'un mélange de β thymomenthol, de thymomenthone, avec de très faibles quantités d'α thymomenthol et de thymomenthène. Le thymomenthone représente environ le quart du liquide total; ainsi que nous le verrons par la suite, cet acétone, hydrogéné par le sodium en présence d'alcool ou d'éther humide, fournit surtout le β thymomenthol. Il est donc facile de transformer le mélange pres-

(1) -Bull. Soc. Chim. T. 51 p. 8

que totalement en β thymomenthol; Pour cela, on peut avoir recours au procédé qu'a employé M. Beckmann pour transformer en menthol ordinaire, le mélange de menthol et de menthone existant dans l'essence de menthe.[1]

A cet effet le mélange brut, provenant de la réduction du thymol à 200°, est dissous dans quatre ou cinq fois son volume d'éther ordinaire, puis additionné de sodium divisé en petits fragments; le thymomenthol sodé qui se forme, effectue en même temps l'hydrogénation d'une partie du thymomenthone; Après réaction, la liqueur éthérée est lavée à l'eau, séchée et soumise à un second traitement au sodium. Tout le thymomenthone est alors hydrogéné. Après un second lavage suivi de la dessiccation du liquide éthéré, on distille celui-ci en recueillant à part la portion qui passe à 217°; Celle-ci, par refroidissement, se prend en une masse cristalline. On essore cette masse à basse température à la trompe, puis entre des plaques de porcelaine dégourdie.

Le β thymomenthol brut est ensuite recristallisé dans l'alcool à basse température.

En étudiant l'action des acides sur les deux thymomenthols j'indiquerai un deuxième procédé de préparation du β thymomenthol à partir de son isomère.

PROPRIÉTÉS- Le β thymomenthol cristallise en longues aiguilles incolores, présentant l'odeur et l'aspect du menthol naturel.

---

(1) -Jahr. Ber. 1887 p.1472.

Il fond à 28° en un liquide bouillant à 217° sous la pression normale.

Il est très soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, la ligroïne, l'acide acétique. Il est insoluble dans l'eau.

Il se volatilise moins rapidement à la température ordinaire que l'isomère α ; Si en effet, on dissout une partie de β thymomenthol dans 10 parties d' α thymomenthol et qu'on abandonne ce liquide à l'évaporation spontanée, on obtient au bout de quelques jours de longues aiguilles de β thymomenthol.

L'analyse du β thymomenthol donne les résultats suivants:

	Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{20}O$
C %	76, 58	76, 92
H %	12, 97	12, 82

RÉACTIONS - Le β thymomenthol fournit avec les réactifs des résultats analogues à ceux obtenus avec l'α thymomenthol.

Il ne décolore pas le permanganate de potassium. Il ne donne pas de réaction colorée avec le perchlorure de fer ou avec l'iode en présence des alcalis.

Mis en contact avec son poids de thymol pulvérisé il se liquéfie immédiatement. Cette propriété appartient d'ailleurs également au menthol naturel.

Traité par le sodium, le β thymomenthol fournit un dérivé sodé cristallisé, incolore, jaunissant à l'air.

Les agents de déshydratation en lui enlevant une molécule d'eau forment un thymomenthène identique à celui obtenu

de l' α thymomenthol.

Ces derniers faits démontrent que les deux thymomenthols sont des stéréo-isomères dérivant d'un même parahexahydrocymène et différant seulement par la position dans l'espace de l'oxhydrile alcoolique.

-&-&-&-&-&-&-&-&-&-&-&-&-&-&-

CHAPITRE -2-

ACTION DES ACIDES SUR LES THYMOMENTHOLS

Les acides agissent d'une façon différente sur les thymomenthols suivant le groupe auxquels ils appartiennent. Alors que les acides gras, acide formique, acide acétique, acide propionique, donnent avec ces alcools les éthers correspondants, certains acides bibasiques ou leurs anhydrides: succinique, phtalique, donnent par suite d'isomérisation les éthers correspondants du β thymomenthol et cela que l'on parte de l'α ou du β thymomenthol. Nous allons examiner en détail différents éthers ainsi obtenus.

a- ACTION DES ACIDES MINÉRAUX-

Acide chlorhydrique- Les deux thymomenthols ont été chauffés pendant 12 heures en vase clos avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique saturée à 0°; les éthers chlorhydriques résultants ont été lavés au carbonate de sodium, puis à l'eau. J'ai cherché à les purifier par distillation, mais ils se sont décomposés profondément. La distillation a commencé à 160°

pour atteindre 212°; pendant tout ce temps il s'est dégagé de grandes quantités d'acide chlorhydrique. Il est probable que les éthers chlorhydriques des thymomenthols donnent ainsi du menthène et de l'acide chlorhydrique. Cette décomposition par distillation à la pression normale est identique à celle signalée par M. Arth avec l'éther chlorhydrique du menthol[1].

b- ACTION DES ACIDES ORGANIQUES-

Acidesgras monobasiques - Les acides monobasiques dont l'action sur les thymomenthols a été étudiée sont les acides formique, acétique, propionique,

Ils ont donné les éthers correspondant à l'alcool mis en réaction.

Dans le cas de l'acide formique, le mélange du thymomenthol et de cet acide a été abandonné à la température ordinaire pendant 24 heures. Après ce temps, en employant un excès d'acide, la réaction était complète. Avec les acides acétique et propionique, j'ai chauffé pendant 12 heures, en tubes scellés, à 130° 140° les mélanges renfermant une molécule du thymomenthol pour deux molécules de l'acide. Pour toutes les éthérifications ainsi opérées, la réaction achevée, les liquides ont été lavés à plusieurs reprises à l'eau, desséchés, puis distillés.

Afin d'étudier s'il n'y avait pas eu d'isomérisation lors

---

(1) Ann. Chim. Phys. 6è série T. 7 p. 475.

de l'éthérification tous ces éthers ont été saponifiés par chauffage avec une solution de potasse hydroalcoolique. J'ai ainsi trouvé qu'il n'y avait eu aucune isomérisation,

Je décrirai successivement les deux groupes d'éthers obtenus avec chacun des deux thymomenthols isomères.

A - ETHERS DE L'α THYMOMENTHOL-

Ether formique de l'α thymomenthol- $H-CO^2-C^{10}H^{19}$. L'éther formique de l'α thymomenthol est un liquide mobile, incolore ayant une faible odeur de menthe. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther. La densité de cet éther est 0,9506 à 0°.

Il bout à 223° 5 sous pression normale sans altération. L'analyse donne des résultats conformes à la formule $H-CO^2-C^{10}H^{19}$

	Trouvé	Calculé pour $H-CO^2-C^{10}H^{19}$
C %	71,52	71, 73
H %	10, 91	10, 86

Ether acétique de l'α thymomenthol- $CH^3-CO^2-C^{10}H^{19}$. L'acétate d'α thymomenthyle est un liquide huileux, incolore, d'odeur de menthe; Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'acide acétique. Il a une densité de 0,9340 à 0°. Il bout sans altération à 226,5 227° sous la pression normale.

L'analyse de cet acétate de thymomenthyle donne les résultats suivants:

	Trouvé	Calculé pour $CH^3-CO^2-C^{10}H^{19}$
C %	72, 58	72, 72
H %	11, 24	11, 11

Ether propionique de l' α thymomenthol- $CH^3-CH^2-CO^2-C^{10}H^{19}$. Le propionate d'α thymomenthyle est un liquide huileux, incolore, d'odeur légère de menthe; il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'acide acétique, l'acide propionique.

Il a une densité de 0,9263 à 0°; il bout sans altération à 235° 236° sous la pression normale; son analyse donne les résultats suivants:

	Trouvé	Calculé pour $CH^3-CH^2-CO^2-C^{10}H^{19}$
C %	73, 21	73, 58
H %	11, 50	11, 32

- B- ÉTHERS DU β THYMOMENTHOL -

Ether formique du β thymomenthol - $H-CO^2-C^{10}H^{19}$. Le formiate de β thymomenthyle est un liquide mobile, incolore, d'odeur et de saveur de menthe.. Il est insoluble dans l'eau; il est soluble dans les solvants organiques. Il a une densité de 0,9518 à 0°. Il bout sans altération à 225° sous la pression normale.

Son analyse donne les résultats suivants; qui concordent avec la formule indiquée plus haut.

	Trouvé	Calculé pour $H-CO^2-C^{10}H^{19}$
C %	71, 47	71, 73
H %	10, 93	10, 86

Ether acétique du β thymomenthol - $CH^3-CO^2-C^{10}H^{19}$. L'acétate de β thymomenthyle est un liquide huileux, incolore, d'odeur particulière rappelant un peu la menthe. Sa densité est de 0,9394 à 0°. Il ne cristallise pas à 0°, il est soluble dans l'alcool, l'acide acétique, insoluble dans l'eau. Il bout sans altération à 229°, 5 à 230° sous la pression normale. L'analyse de l'acétate de β thymomenthyle donne les résultats suivants:

	Trouvé	Calculé pour $CH^3-CO^2-C^{10}H^{19}$
C %	72, 61	72, 72
H %	11, 18	11, 11

Ether propionique du β thymomenthol - $CH^3-CH^2-CO^2-C^{10}H^{19}$. Le propionate de β thymomenthyle est un liquide huileux, incolore, d'odeur et de saveur de menthol. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, l'acide acétique, l'acide propionique. Il a une densité de 0,9297 à 0°. Il ne cristallise pas à 0°. Il bout à 239° sous la pression normale sans altération. Son analyse donne des résultats concordant avec la formule d'un propionate de thymomenthyle.

Voici les résultats trouvés:

	Trouvé	Calculé pour $CH^3-CH^2-CO^2-C^{10}H^{19}$
C %	73, 39	73, 58
H %	11, 44	11, 32

Il est à remarquer que les éthers du β thymomenthol qui viennent d'être décrits ont une densité un peu plus forte et un point d'ébullition légèrement supérieur aux éthers correspondants de l'α thymomenthol. Je rassemblerai dans un tableau les deux données physiques concernant ces éthers.

	D_0	T
Formiate d'α thymomenthyle	0, 9506	223,5°
Formiate de β thymomenthyle	0, 9518	225°
Acétate d'α thymomenthyle	0, 9340	227°
Acétate de β thymomenthyle	0, 9394	230°
Propionate d'α thymomenthyle	0, 9263	236°
Propionate de β thymomenthyle	0, 9297	239°

Acides bibasiques- Ainsi que je l'ai indiqué précédemment, les deux acides bibasiques employés pour éthérifier les deux thymomenthols ont donné avec l'un ou l'autre de ces deux alcools les éthers correspondants du β thymomenthol. Il y a donc eu isomérisation de l'α thymomenthol pendant l'éthérification.

J'ai ainsi préparé le phtalate acide de β thymomenthyle et le succinate acide de β thymomenthyle.

Pour obtenir ces éthers trois procédés différents ont été suivis:

1°- Action d'un excès d'anhydride d'acide soit 1,5 molécule, sur 1 molécule de thymomenthol α ou β; le mélange est chauffé 12 heures à 140°. La masse est reprise à l'éther qui dissout peu l'anhydride et complètement l'éther acide. Ce dernier, après évaporation du solvant, est traité par une lessive alcaline diluée qui le dissout. La liqueur claire est additionnée d'acide chlorhydrique et l'éther acide de thymomenthyle précipité est purifié par cristallisation dans la ligroïne ou l'alcool. C'est la méthode employée d'abord par M. Haller pour la purification des bornéols.[1]

2°- Action des thymomenthols sur l'anhydride d'acide en présence de pyridine, les trois corps étant pris en proportions équimoléculaires. Le mélange est chauffé doucement pendant quelques minutes, puis lavé à l'acide chlorhydrique; l'éther acide résultant est purifié comme précédemment.

3°- Action à froid des thymomenthols sodés préparés à basse température sur l'anhydride d'acide finement pulvérisé, en suspension dans l'éther. La purification est conduite comme ci-dessus.

Dans les trois cas les résultats sont identiques. On obtient seulement les éthers acides du β thymomenthol.

<u>Ether succinique acide du β thymomenthol</u>-$CO^2H-CH^2-CH^2-CO^2-C^{10}H^{19}$.

---

(1) C.R. Ac. Sc. T. 108 p. 1308.

Le succinate acide de β thymomenthyle cristallise de la ligroïne en fines aiguilles incolores et inodores. Il est soluble dans l'alcool, soluble à chaud dans la ligroïne qui l'abandonne à peu près complètement apar refroidissement. Il est insoluble dans l'eau. Les lessives alcalines diluées dissolvent cet éther acide en formant le sel correspondant. Ces sels sont très solubles dans l'eau, mais se précipitent totalement dans les solutions alcalines concentrées. Il fond à 80°.

L'analyse donne des résultats concordant avec la composition d'un succinate acide de thymomenthyle:

	Trouvé	Calculé pour $CO^2H-CH^2-CH^2-CO^2-C^{10}H^{19}$
C %	65, 82	65, 62
H %	9, 66	9, 37

<u>Ether phtalique du β thymomenthol</u>- $CO^2H-C^6H^4-CO^2-C^{10}H^{19}$. Le phtalate acide de β thymomenthyle cristallise en gros prismes incolores, inodores, insolubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, le chloroforme et les alcalis dilués. Cet éther acide fond à 128°. Son analyse donne les résultats suivants:

	Trouvé	Calculé pour $CO^2H-C^6H^4-CO^2-C^{10}H^{19}$
C %	70, 74	71, 05
H %	8, 01	7, 89

Lorsqu'on chauffe à une douce température les solu-

tions alcalines de ces éthers en présence d'un excès d'alcali, la saponification est très rapide; le β thymomenthol ainsi obtenu vient surnager le liquide et se prend bientôt en une masse cristalline. On le fait cristalliser à plusieurs reprises dans l'alcool en opérant à basse température.

De l'ensemble de ces faits: Transformation de l'α thymomenthol en son isomère β et facile saponification des éthers acides ainsi obtenus on tire un second procédé de préparation du β thymomenthol à partir du thymomenthol α.

-&-&-&-&-&-&-&-&-&-&-&-&-&-

CHAPITRE -3-

- OXYDATION DES THYMOMENTHOLS -
- THYMOMENTHONE ET DÉRIVÉS -

L'oxydation des deux thymomenthols par l'acide chromique à basse température donne naissance à un dérivé à fonction cétonique, possédant deux atomes d'hydrogène en moins que les alcools générateurs, et donnant avec les divers réactifs, des réactions analogues à celles de son isomère le menthone; Je désignerai ce corps sous le nom de thymomenthone.

J'examinerai successivement dans ce chapitre, la préparation du thymomenthone, l'action de divers agents: hydro-

gène naissant, bisulfite de sodium, hydroxylamine, semicarbazide sur ce composé; de l'oxime de la thymomenthone je tirerai par hydrogénation une thymomenthylamine.

- THYMOMENTHONE -

Préparation - Pour préparer le thymomenthone, on ajoute aux thymomenthols, en liqueur acétique, une solution d'acide chromique dans l'acide acétique. Le réactif oxydant est pris en quantité exactement nécessaire.

La réaction doit se faire à basse température, aux environs de 0°; Si la liqueur s'échauffe, l'oxydation dépasse le but. On doit de plus ajouter le réactif chromique par petites portions et attendre la complète action d'une portion avant d'ajouter la suivante.

Voici les détails de la préparation: 30 grammes de l'un des deux thymomenthols sont dissous dans 50 c.c. d'acide acétique. On ajoute à cette liqueur refroidie dans l'eau glacée, une solution également refroidie de 25 grammes d'acide chromique dans 300 c.c. d'acide acétique. L'addition se fait par fractions de 5 à 6 c.c. On attend que la solution ait repris sa couleur verte pour faire une nouvelle addition. La réaction terminée, ce qui nécessite 1 heure 1/2 à 2 heures, la liqueur acétique est versée dans environ 1 litre d'eau saturée de sulfate de sodium. Le thymomenthone peu soluble dans ces conditions vient surnager; On le sépare par décantation et l'on épuise la liqueur aqueuse par des agitations

avec l'éther. Les liquides contenant l'acétone sont réunis et agités avec une solution concentrée de carbonate de potassium pour enlever l'acide acétique dissous. On lave ensuite à l'eau et l'on sèche sur le sulfate de sodium anhydre. Le thymomenthone est séparé par distillation en recueillant ce qui passe à 212° 213°.

Le thymomenthone $C^{10}H^{18}O$, est un liquide mobile, incolore, d'odeur et de saveur identiques à celles du menthone naturel. Il a une densité de 0,911 à 0°. Il bout sans altération à 212° sous la pression normale. Il ne cristallise pas à -10°. Il est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool l'éther, l'acide acétique. L'analyse du thymomenthone donne des résultats conformes avec la formule $C^{10}H^{18}O$.

	Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{18}O$
C %	77, 88	77, 92
H %	11, 77	11, 68

Réactions - Hydrogéné par le sodium en solution alcoolique, ou au moyen du nickel et de l'hydrogène, le thymomenthone donne naissance à peu près quantitativement au β thymomenthol cristallisé; Je me suis servi d'ailleurs de cette réaction dans la première méthode de préparation du β thymomenthol.

Le thymomenthone ne se combine pas aux bisulfites alcalins. Il donne des combinaisons cristallisées avec la semicarbazide et l'hydroxylamine.

Thymomenthone-semicarbazone- $C^{10}H^{18}{=}N{-}NH{-}CO{-}NH^2$. La semicarbazone du thymomenthone a été préparée par action du chlorhy-

drate de semicarbazide sur le thymomenthone en présence d'un excès d'acétate de sodium.

Pour cette préparation, on fait dissoudre à froid dans 20 c.c. d'eau, 3 gr. 50 de chlorhydrate de semicarbazide et 3 gr. 50 d'acétate de sodium; On ajoute à cette solution 4 gr. 60 de thymomenthone et on laisse en contact 24 heures en agitant quelquefois. La combinaison est alors complète. On sépare la masse cristalline par essorage et on fait cristalliser la semicarbazone brute dans l'alcool méthylique chaud. La thymomenthone-semicarbazone se dépose par refroidissement. L'évaporation lente du solvant en fournit une nouvelle quantité.

La thymomenthone-semicarbazone cristallise en aiguilles incolores, inodores. Elle est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool méthylique. Elle fond à 159°.

Le dosage de l'azote dans ce dérivé donne les résultats suivants:

	Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{18}$-N-NH-CO-NH^{2}
N %	19, 71	19, 9

Oxime du thymomenthone- $C^{10}H^{18}$-N-OH. La thymomenthone-oxime se prépare en faisant réagir le chlorhydrate d' hydroxylamine et la soude ou, le chlorhydrate d'hydroxylamine et l'acétate de sodium sur le thymomenthone.

Avec les premiers réactifs, on dissout 15 gr. de thymomenthone dans 80 c.c. d'alcool à 95°, on ajoute une solu-

tion aqueuse saturée de chlorhydrate d'hydroxylamine renfermant 7 gr. 50 de ce sel, puis 4 gr. 30 de soude caustique dissoute dans une petite quantité d'alcool; le mélange introduit dans un ballon relié à un réfrigérant à reflux est chauffé une heure au bain-marie, On évapore à sec, le résidu est repris à l'éther; l'oxime après départ de l'éther est cristallisée dans l'alcool.

Avec l'acétate de soude on opère à froid: 15 gr. de thymomenthone sont dissous dans 40 gr, d'alcool; on ajoute 8 gr. de chlorhydrate d'hydroxylamine et 12 gr, d'acétate de sodium, ces deux sels finement pulvérisés. Après un contact de 12 heures, on précipite l'oxime formée par addition d'eau.

La thymomenthone-oxime se présente en aiguilles incolores. Elle a une odeur légèrement vireuse. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Le dosage de l'azote dans la thymomenthone-oxime donne les résultats suivants:

	Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{18}$-N-OH
N %	8, 39	8, 28

<u>Thymomenthylamine</u>- $C^{10}H^{19}$-NH^{2}. La thymomenthylamine a été préparée par réduction de la thymomenthone-oxime. J'ai aussi tenté de la préparer par l'action du formiate d'ammonium sur le thymomenthone à 200°; mais cette réaction donne de mauvais résultats, il se forme à côté de la formylmenthyla-

mine, que je n'ai du reste pu isoler du mélange, des produits gommeux non définis.

Pour préparer la thymomenthylamine par la première réaction indiquée, on ajoute à une solution de 10 gr. de thymomenthone-oxime dans 100 c.c. d'alcool absolu, 12 gr. de sodium coupé en petits morceaux; Cette addition se fait en deux ou trois fois. La réaction très vive au début, se ralentit bientôt; on maintient l'ébullition de l'alcool jusqu'à la complète combinaison du métal et l'on achève au besoin cette dernière en ajoutant à la fin de l'opération une petite quantité d'alcool absolu. Le produit de la réaction est saturé par de l'acide chlorhydrique dilué. On chasse ensuite l'alcool par évaporation, et le résidu est repris par la lessive de soude employée en excès. On extrait alors la thymomenthylamine de la solution aqueuse par l'éther. La base est ensuite séparée de la liqueur éthérée par distillation dans un courant d'hydrogène.

La thymomenthylamine est un liquide incolore, d'odeur forte, très désagréable. Elle est un peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et dans l'éther.

Sa densité est de 0,8751 à 0°. Elle ne cristallise pas à 0°. Elle bout sans altération à 208° sous la pression normale. L'analyse de la thymomenthylamine a donné les résultats suivants:

Analyse de la thymomenthylamine:

	Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{19}-NH^{2}$
C %	77, 19	77, 41
H %	13, 53	13, 55
N %	9, 26	9, 03

Le chlorhydrate de thymomenthylamine est un sel incolore insoluble dans l'éther, soluble dans l'eau et dans l'alcool; comme le chlorhydrate de menthylamine il ne fond pas encore à 280°.

Voici les résultats trouvés pour le dosage du chlore dans ce chlorhydrate:

	Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{19}-NH^{2},HCl$
Cl %	18, 41	18, 53

La thymomenthylamine se carbonate rapidement à l'air en formant un sel solide,incolore, soluble dans l'eau, facilement sublimable.

Acétyl-thymomenthylamine- $C^{10}H^{19}-NH-CO-CH^{3}$. J'ai préparé ce corps par l'action de l'anhydride acétique sur la thymomenthylamine. On ajoute à 4 gr. de thymomenthylamine dissoute dans 10 c.c. d'acétate d'éthyle, 3 gr. d'anhydride acétique. La solution s'échauffe légèrement. Après quelques instants la réaction est achevée; On concentre la solution par évaporation, une partie de l'acétyl--thymomenthylamine se dépose

pure. La liqueur mère évaporée à sec abandonne le reste de l'acétyl-thymomenthylamine. On purifie ce composé par des cristallisations dans la ligroïne.

L'acétyl-thymomenthylamine cristallise en fines aiguilles soyeuses se feutrant facilement. Elle est incolore et inodore. Elle est insoluble dans l'eau, peu soluble dans la ligroïne à froid, soluble dans l'alcool, l'éther ordinaire, l'acide acétique, l'acétate d'éthyle.

Cette base fond à 125°. Voici les résultats obtenus pour le dosage de l'azote dans ce composé:

	Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{19}-NH-CO-CH^{3}$
N %	7, 23	7, 10

<u>Picrate de thymomenthylamine-</u> Ce picrate a été préparé, comme le picrate de menthylamine[1] en mélangeant les solutions aqueuses concentrées et chaudes de chlorhydrate de thymomenthylamine et d'acide picrique, les deux corps étant pris en quantités équimoléculaires. Le picrate de thymomenthylamine se dépose par refroidissement.

Le picrate de thymomenthylamine cristallise en belles aiguilles jaunes, brillantes, peu solubles dans l'eau et dans l'alcool. Il fond à 168° 169° comme le picrate de menthylamine actif.(loc. cit.)

---

(1) Ann. Chim. Phys. 8è série T. 3 p. 127.

CHAPITRE -4-

-PASSAGE DES THYMOMENTHOLS AU THYMOL -

Par oxydation régulière on arrive des thymomenthols à l'acétone correspondant, le thymomenthone ainsi que je viens de l'exposer. Je montrerai dans ce chapitre, comment en appliquant au thymomenthone la réaction effectuée par MM. Beckmann et Eickelberg sur le menthone[1] je suis revenu au thymol. Cette analyse partielle m'a parue utile pour déterminer s'il n'y avait pas eu de transposition moléculaire dans le noyau hexagonal ou dans la chaîne isopropylique qui lui est attachée lors de l'hydrogénation du thymol. Quoi que cette isomérisation fut peu vraisemblable, il était nécessaire de démontrer expérimentalement qu'elle ne s'était pas produite. Un autre résultat etait ainsi acquis, résultat qui montrait les relations étroites entre le thymomenthone et le menthone.

Selon mes prévisions le thymomenthone a donné avec le brome des résultats semblables à ceux fournis par le menthone, j'ai pu revenir ainsi du thymomenthone au thymol.

Voici mes résultats:

A- Action du brome sur le thymomenthone. 16 gr. de thymomen thone sont dissous dans 30 cc. de chloroforme; on ajoute à

---

(1) -Ber. D. Chem. Ges. T. 29. p. 418.

cette solution, 32 gr. de brome dissous dans 40 c.c. de chloroforme; cette addition se fait par petites portions, en refroidissant sous un courant d'eau le récipient dans lequel s'opère la réaction. Cette dernière est instantanée après chaque addition de l'halogène; Il se dégage des fumées d'acide bromhydrique. Lorsque la réaction est achevée, on lave la liqueur chloroformique avec une solution aqueuse de carbonate de sodium, on la sèche ensuite sur le sulfate de sodium anhydre. Le chloroforme est chassé à basse température; Le produit résiduel est un liquide huileux, presque incolore dont la composition correspond à celle d'un dérivé dibromé du thymomenthone $C^{10}H^{16}Br^{2}O$.

La réaction qui donne naissance à ce composé paraît être la suivante:

$$C^{10}H^{18}O + Br^{4} = C^{10}H^{16}Br^{2}O + 2HBr$$

Voici les résultats obtenus en dosant le brome dans le liquide huileux brut:

	Trouvé	Calculé pour $C^{10}H^{16}Br^{2}O$
Br %	50, 70	51, 28

Ce liquide huileux ne distille pas sans décomposition, mais si on le refroidit aux environs de 0° et qu'on amorce la cristallisation par des frottements, il se prend bientôt en une bouillie cristalline. Par essorage, on sépare les cristaux de l'huile qui les baigne. Le liquide huileux

et le produit cristallisé donnent tous deux le thymol par perte de deux molécules d'acide bromhydrique comme nous allons le voir. L'huile est peut-être le même corps que le produit cristallisé, maintenu liquide par des impuretés. Il est vraisemblable d'admettre aussi que le liquide huileux et le composé cristallisé sont deux stéréo-isomères.

Thymomenthone dibromé - $C^{10}H^{16}Br^{2}O$. Le composé cristallisé séparé de la bouillie cristalline résultant de l'action du brome sur le thymomenthone, a été cristallisé à plusieurs reprises dans l'alcool. Il constitue alors de gros prismes incolores, inodores, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool chaud et se déposant à peu près totalement par refroidissement. Ce corps est très stable.

Le thymomenthone dibromé fond à 96°. Le menthone ordinaire avait fourni dans les mêmes conditions un menthone dibromé cristallisé, fusible à 80° (Beckmann et Eickelberg, Loc. cit.)

B- Action de la quinoléine sur le thymomenthone dibromé-

15 gr. de thymomenthone dibromé brut sont chauffés avec 60 gr. de quinoléine pendant 8 à 10 minutes jusqu'à ébullition commençante. Après ce temps, le produit de la réaction refroidi est traité par un excès d'acide chlorhydrique dilué, pour saturer la quinoléine. La solution aqueuse est agitée avec de l'éther. Ce solvant dissout une huile fortement colorée qui surnageait la liqueur aqueuse. La solution

éthérée est tiédie au bain-marie pour chasser le solvant, l'huile extraite reste comme résidu. On la distille à la pression normale. La presque totalité passe entre 232° 234° Cette portion constitue un liquide incolore à forte odeur de thymol. Si on l'additionne d'une trace de thymol cristallisé, il se prend immédiatement en masse. Après recristallisation ce corps fond à 50°.

Si on le traite par l'iode en présence de soude dissoute dans l'eau, il fournit la réaction de l'aristol. Avec l'acide acétique, l'acide sulfurique, il donne, comme le thymol une coloration rouge.

Il est donc permis d'affirmer que le corps obtenu du thymomenthone dibromé par action de la quinoléine est du thymol puisqu'il possède les constantes physiques et les réactions de ce phénol.

Donc je suis revenu des thymomenthols au thymomenthone, puis de cet acétone au thymol, il n'y a donc eu aucune modification dans la chaîne hydrocarbonée.

§§§

§§§§ §§§§

§§§

CHAPITRE -5-

-RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS-

-1- L'hydrogénation du thymol par la méthode catalytique au nickel, donne, suivant les conditions de l'expérience, naissance à deux hexahydrothymols stéréo-isomères dérivés d'un même parahexahydrocymène. Ces composés sont deux alcools secondaires, se comportant dans toutes leurs réactions comme le menthol naturel. Ils fournissent par perte d'eau, un thymomenthène de propriétés très voisines de celles du menthène; Par oxydation chromique à basse température, il donne un thymomenthone de même composition que le menthone de l'essence de menthe et possédant des réactions analogues à celles de ce composé: Il ne se combine pas aux bisulfites alcalins, donne une semicarbazone et une oxime. Par hydrogénation de cette thymomenthone oxime, j'ai obtenu une thymomenthylamine isomère avec la menthylamine et à réactions semblables.

Si par hydrogénation du thymol il se forme des isomères du menthol, par perte progressive d'hydrogène sur les hexahydrothymols ainsi obtenus, on revient au thymol générateur. De même on était revenu du menthol au thymol. Ces faits montrent qu'il n'y a pas eu d'isomérisation dans le noyau ou dans les chaînes attachées à celui-ci lors de l'hydrogénation du thymol. Ils établissent aussi l'étroite pa-

renté qui unit les thymomenthols au menthol.

-II- Si l'on examine attentivement les propriétés des nouveaux corps décrits, et qu'on les compare aux propriétés du menthol et de ses dérivés, on est frappé du peu de différence qui existe entre les deux séries. Par exemple les thymomenthols et leurs éthers ont des points de fusion ou d'ébullition très voisins de ceux du menthol ou de ses éthers, il en est de même pour le thymomenthone, le menthone et leurs dérivés. Les points de fusion ou d'ébullition des premiers de même que leurs densités sont en général plus élevés. Ainsi le β thymomenthol bout à 217°, alors que le menthol bout à 212°; Le phtalate de thymomenthyle fond à 128°, le phtalate 'acide de menthyle à 126°; Le succinate de thymomenthyle fond à 80°, le succinate de menthyle à 62°; le thymomenthone bout à 212°, le menthone à 208°; la thymomenthylamine bout à 208°, la menthylamine bout à 206°.

N'est-il pas possible d'admettre que les nouveaux composés, qui sont des racémiques sont précisèment, du moins pour les dérivés β , les racémiques du menthol, et que c'est précisèment la racémisation ou combinaison des deux inverses optiques qui modifie la propriété de ces corps.

Je dis que la cas s'applique plutôt aux dérivés β .

Il est en effet facile de voir que les deux menthols stéréo isomères α et β se comportent d'une façon analogue à celle décrite par M. Baubigny pour les bornéols, dont une forme

appelée instable se change facilement dans la forme dite stable.

Dans le cas qui nous occupe, le thymomenthol α est la forme instable et se transforme facilement comme je l'ai indiqué en thymomenthol β qui est la forme stable.

Pour fixer définitivement quelles relations existent entre les thymomenthols et le menthol, il suffirait d'effectuer le dédoublement des thymomenthols en leurs composants actifs sur la lumière polarisée; ainsi que je l'ai dit, ces deux alcools sont vraisemblablement des racémiques, puiqu'ils possèdent trois carbones asymétriques. Je poursuis actuellement ce dédoublement par deux procédés:

1°- Cristallisations fractionnées du succinate acide et du phtalate acide de β thymomenthyle en combinaison avec des alcaloïdes actifs sur la lumière polarisée.

2°- Cristallisation fractionnée des éthers obtenus en combinant les thymomenthols à des acides actifs. J'espère pouvoir faire connaître bientôt des résultats positifs.

-§§-
§-§-§-§-§-
-§§-

